



## AUSLEGESCHRIFT

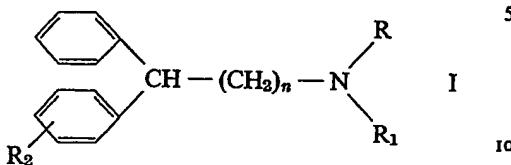
1216318

Deutsche Kl.: 12 q - 1/02

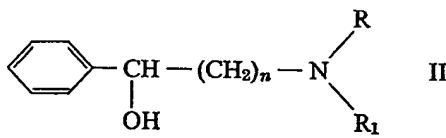
Nummer: 1 216 318  
 Aktenzeichen: K 48245 IV b/12 q  
 Anmeldetag: 15. November 1962  
 Auslegetag: 12. Mai 1966

## 1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Diphenylalkylaminen der allgemeinen Formel I

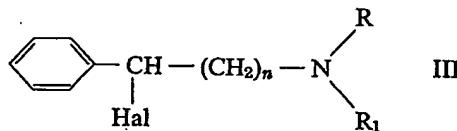


in der R Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, R1 Wasserstoff oder einen gegebenenfalls verzweigten Alkylrest mit 1 bis 15 4 Kohlenstoffatomen, der durch gegebenenfalls inert substituierte Alkyl- oder Arylreste substituiert sein kann, wobei R und R1 auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom Glieder eines heterocyclischen Ringes sein können, R2 Wasserstoff, Halogen, Alkyl- oder Alkoxy-gruppen bedeuten, und n für die Zahl 1 oder 2 steht, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man 1-Phenyl-1-hydroxy-alkylamine der allgemeinen Formel II



in der R, R1 und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, entweder

a) zunächst mit Halogenierungsmitteln behandelt und anschließend die erhaltenen Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III



in der Hal ein Halogenatom bedeutet, mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff der Formel R2H in Gegenwart von Lewis-Säuren umgesetzt oder

b) unmittelbar mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff R2H in Gegenwart einer Lewis-Säure umgesetzt.

Es ist bereits bekannt, Diphenylmethan dadurch herzustellen, daß entweder Benzylchlorid oder Ben-

Verfahren zur Herstellung von Diphenylalkylaminen

Anmelder:

Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft  
 vormals Meister Lucius & Brüning, Frankfurt/M.

Als Erfinder benannt:

Dipl.-Chem. Dr. rer. nát. Josef Klosa, Berlin

## 2

zylalkohol in Gegenwart von Lewis-Säuren mit Benzol umgesetzt wird (vgl. »Bulletin de la société Chimiques de Paris«, Bd. 33 (1880), S. 337; »Journal of the American Chemical Society«, Bd. 59 (1937), S. 470 und 471, Bd. 61 (1939), S. 1522, linke Spalte, vorletzter Absatz, Bd. 62 (1940), S. 1623 und 1624, und »Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft«, Bd. 72, 1939, S. 1521, letzter Absatz, bis S. 1423, Abs. 1 und S. 1424, Abs. 4 a).

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren werden jedoch basisch substituierte Benzylverbindungen mit

30 Aromaten in Gegenwart von Lewis-Säuren umgesetzt, d. h., es werden sekundäre Alkohole bzw. Chloride umgesetzt, während nach den erwähnten Literaturstellen primäre Alkohole bzw. Chloride als Ausgangsstoffe verwendet werden. Die Friedel-Crafts-

35 Reaktion verläuft jedoch bereits bei primären Alkoholen und Chloriden keineswegs einheitlich, wie beispielsweise aus F i e s e r, »Lehrbuch der organischen Chemie«, 4. Auflage, 1916, S. 634 und 637, zu entnehmen ist. Daß die Friedel-Crafts-Reaktion

40 mit sekundären Alkoholen noch weitaus unübersichtlicher verläuft, ergibt sich z. B. aus den Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 72, S. 1415, Zeile 1 bis 7 von unten, unter 4.).

Bei der Anwesenheit einer Aminogruppe in  $\beta$ -oder  $\alpha$ -Stellung hätte man bei der Friedel-Crafts-Reaktion die Bildung eines cyclischen Ammoniumsalzes (vgl. z. B. Angew., Bd. 72, 1960, S. 960) erwarten können, welches unter Polymerisation oder Umlagerung zu störenden Nebenreaktionen führen 45 würde. Weiterhin war bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die Hydraminspaltung der als Ausgangsstoffe verwendeten Arylalkanolamine zu erwarten

Best Available Copy

(vergleiche z. B. Archiv der Pharmazie, Bd. 289 [1956], S. 470).

Demgegenüber verläuft das erfundungsgemäße Verfahren jedoch überraschenderweise völlig einheitlich und führt daher mit ausgezeichneten Ausbeuten zu den gewünschten Verfahrensprodukten.

Einige der Verfahrensprodukte sind beispielsweise aus den deutschen Patentschriften 1 111 642 oder 1 100 031 bekannt.

Die bisherigen Synthesen dieser Verbindungen gehen im allgemeinen von Körperklassen aus, in welchen die Diphenylmethangruppe vorgebildet ist. So wird beispielsweise nach der deutschen Patentschrift 1 111 642 1,1-Diphenylpropylamin-(3) unter reduzierenden Bedingungen mit Phenylaceton kondensiert oder 1,1-Diphenylpropionaldehyd-(3) mit primären Aminen, z. B. Phenylisopropylamin, unter reduzierenden Bedingungen umgesetzt. Die Herstellung von 1,1-Diphenylpropylamin-(3) erfordert jedoch mehrere Reaktionsstufen (vergleiche z. B. J. Am. Chem. Soc., 33 [1905], S. 338, und 69 [1947], S. 358), wobei die Umsetzung mit Arylmagnesiumhalogeniden in wasserfreien Lösungsmitteln notwendig ist. Diese Umsetzungen haben wegen der erforderlichen absoluten Wasserfreiheit der Reagentien und wegen des Arbeitens in wasserfreiem Äther gewisse Nachteile.

Nach dem erfundungsgemäßen Verfahren werden diese Nachteile vermieden, da man nun die Verfahrensprodukte ausgehend von 1-Phenyl-1-hydroxy-alkylaminen herstellen kann, wobei erst nachträglich der zweite, gegebenenfalls inert substituierte Phenylrest mittels einer überraschenderweise glatt verlaufenden Friedel-Crafts-Reaktion eingeführt wird.

Nach dem erfundungsgemäßen Verfahren kann man 1-Phenyl-1-hydroxy-alkylamine mit Halogenierungsmittern in 1-Phenyl-1-halogen-alkylamine der allgemeinen Formel III überführen, wobei mit besonderem Vorteil Thionylchlorid verwendet wird. Als 1-Phenyl-1-hydroxy-alkylamine können beispielsweise 10 verwendet werden 1 - Phenyl - 1 - hydroxy - propylamin - (3), 1 - Phenyl - 1 - hydroxy - äthylamin - (2), 1 - Phenyl - 1 - hydroxypropyl - [N - isopropyl - (3)]-amin oder 1-Phenyl-1-hydroxy-2-(N)-morpholino-äthan. Bei der Umsetzung mit Thionylchlorid oder 45 entsprechenden Chloriden werden die Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III im allgemeinen als gut kristallisierende Hydrochloride erhalten.

Diese Verbindungen werden mit aromatischen 50 Kohlenwasserstoffen der allgemeinen Formel R<sub>2</sub>H der Friedel-Crafts-Reaktion unterworfen. Als aromatische Kohlenwasserstoffe können beispielsweise Benzol, Toluol oder Chlorbenzol verwendet werden. Als Friedel-Crafts-Katalysatoren verwendet man vorzugsweise Aluminiumchlorid, auch andere Metallhalogenide, wie Bortrifluorid oder Galliumchlorid, können verwendet werden.

Die Herstellung und die Isolierung der 1-Phenyl-1-halogenalkylamine der allgemeinen Formel II ist jedoch nicht unbedingt erforderlich. Man kann nach dem erfundungsgemäßen Verfahren die 1-Phenyl-1-hydroxy-alkylamine der allgemeinen Formel I auch unmittelbar mit einer Lewis-Säure, besonders wasserfreiem Aluminiumchlorid, mit einem aromatischen 60 Kohlenwasserstoff der allgemeinen Formel R<sub>2</sub>H umsetzen, wobei die Verfahrensprodukte in 80 bis 95%igen Ausbeuten erhalten werden.

Die Verfahrensprodukte stellen wertvolle Herz- und Kreislaufmittel dar, einige sind auch spasmolytisch und analgetisch wirksam. Die Verfahrensprodukte können auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

### Beispiel 1

15,1 g 1 - Phenyl - 1 - hydroxy - propylamin werden mit 14,5 g Phenylaceton in 50 ml absolutem Benzol 30 Minuten gekocht, daraufhin wird das Benzol auf dem Wasserbad abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit 30 ml Methanol und 5 ml Wasser aufgenommen. In diese Lösung werden portionsweise 1,5 g Natriumborhydrid eingetragen. Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch zum Schluß auf 40 bis 50°C. Man erhitzt nach Beendigung der Natriumborhydridzugabe noch 30 Minuten auf dem Wasserbad und destilliert Methanol und Wasser ab. Der ölige Rückstand wird mit Äther aufgenommen und mit alkoholischer Salzsäure bis zum Auftreten einer Trübung versetzt. Es kristallisiert das Hydrochlorid des 1 - Phenyl - 1 - hydroxy - 3 - (N - phenylisopropylamino)-propan aus. Schmp.: 144 bis 146°C; Ausbeute: etwa 25 g.

Diese 25 g werden portionsweise in eine Lösung von 40 ml Thionylchlorid in 80 ml Benzol bei Zimmertemperatur eingetragen. Es setzt eine starke Salzsäureentwicklung und Schwefeldioxydentwicklung ein, nach kurzer Zeit scheidet sich das Hydrochlorid des Chlorierungsproduktes kristallin aus, welches abgesaugt und mit wenig Äther nachgewaschen wird. Ausbeute 30 g von 1-Phenyl-1-chlor-3-(N-phenylisopropylamino)-propan-hydrochlorid vom Schmp.: 138 bis 148°C. 10 g dieses Hydrochlorids werden in etwa 30 bis 40 ml Benzol suspendiert. Daraufhin werden 8 g wasserfreies, gepulvertes Aluminiumchlorid portionsweise eingetragen. Unter Salzsäureentwicklung färbt sich das Reaktionsgut tief dunkel, und die Temperatur steigt auf 40 bis 50°C. Man regelt die Zugabe des Aluminiumchlorids so, daß die Temperatur nicht über 50°C steigt und erwärmt schließlich noch 30 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Nach Erkalten wird das Reaktionsgut in ein Gemisch von 20 ml konzentrierter Salzsäure, 10 ml Wasser und 60 bis 100 g Eis gegossen. Nach einigen Stunden Stehen in der Kälte oder bei gewöhnlicher Temperatur scheidet sich das Hydrochlorid von 1,1-Diphenyl-3-(N-phenylisopropylamino)-propan in fast farblosen Kristallen aus. Rohausbeute: 14 g; Schmp.: 186 bis 188°C, aus Methanol Schmp.: 190 bis 192°C; Reinausbeute: 12,5 g.

### Beispiel 2

In ein Gemisch von 16 ml Thionylchlorid und 30 ml Benzol werden 15 g 1-Phenyl-1-hydroxy-propylamin-(3) portionsweise eingetragen. Es tritt Erwärmung und starke Salzsäure- und Schwefeldioxydentwicklung ein. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 10 bis 20 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt, sodann läßt man einige Stunden stehen, wobei der Kolbeninhalt kristallin erstarrt. Durch Zugabe von Äther werden die Kristalle vollständig ausgeschieden, abgesaugt und getrocknet. Schmp.: 110 bis 112°C; Ausbeute: 10 g

1 - Phenyl - 1 - chlor - propylamin - (3) - hydrochlorid. 10 g des Hydrochlorids werden in 30 bis 40 ml absolutem Benzol suspendiert und 12 g wasserfreies und gepulvertes Aluminiumchlorid, wie im Beispiel 1, portionsweise zugeführt. Nachdem 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt wurde, wird in einem Salzsäure-Wasser-Eis-Gemisch zersetzt. Es kristallisiert sofort das Hydrochlorid des 1,1-Diphenyl-propylamins-(3) aus. Schmp.: 204 bis 206°C; Ausbeute 13 g. Aus Alkohol umkristallisiert werden 12 g Rein-<sup>10</sup> ausbeute erhalten.

### Beispiel 3

10 g 1-Phenyl-1-hydroxy-2-(N-morpholino)-äthan werden in 25 bis 30 ml Benzol gelöst. In diese Lösung werden portionsweise 15 g wasserfreies Aluminiumchlorid eingetragen, wobei eine starke Erwärmung eintritt. Man regelt die Zuführung von Aluminiumchlorid in der Weise, daß das Benzol nicht zum Sieden kommt. Nach Beendigung der Zugabe von Aluminiumchlorid wird noch 30 Minuten auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, abkühlen gelassen und dann das Reaktionsgemisch, welches aus zwei Schichten, einer schweren Ulirschicht und einer leichteren Benzolschicht besteht, in ein Gemisch von Eiswasser und konzentrierter Salzsäure gegossen. Es tritt Trübung ein, und nach einigen Minuten erstarrt das Ganze zu einem perlglänzenden Kristallbrei. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen. Man erhält 15 g des Hydrochlorids von 1,1-Diphenyl-2-(N-morpholino)-äthan. Die Umkristallisation erfolgt durch Lösen in heißem Isopropylalkohol und Zusatz von Äther. Schmp.: 211 bis 213°C; Reinausbeute: 13 g.

35

### Beispiel 4

5 g 1-Phenyl-1-hydroxy-2-(N-benzylamino)-äthan werden in 15 bis 20 ml Toluol gelöst. In diese Lösung werden 6 bis 8 g wasserfreies und gepulvertes Aluminiumchlorid eingetragen. Man regelt die Zufuhr des Aluminiumchlorids so, daß das Toluol nicht zum Sieden kommt. Schließlich wird noch 30 Minuten auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, abkühlen gelassen und mit einem Gemisch von Eiswasser mit konzentrierter Salzsäure zersetzt. Nach einigen Stunden Stehen hat sich das Hydrochlorid des 1-Phenyl-1-(p-methylphenyl)-2-(N-benzylamino)-äthans fast vollständig abgeschieden. Roh-Schmp.: 192 bis 194°C. Aus Isopropanol und Äther erhält man farblose Nadeln vom Schmp.: 203 bis 205°C; Rein-ausbeute: 92%.

### Beispiel 5

12 g Styroxyd werden mit 13,5 g D-Phenylisopropylamin vermischt und mehrere Stunden auf 100 bis 120°C erhitzt. Man erhält 1-Phenyl-1-hydroxy - 2 - (N - phenylisopropylamino) - äthan als schwer bewegliches, fast farbloses Öl. In diese Benzol-lösung werden 20 g wasserfreies Aluminiumchlorid portionsweise dergestalt eingetragen, daß das Benzol nicht zum Sieden kommt. Es entsteht ein schwach-gelbfärbtes Reaktionsgemisch, in welchem das 65 Aluminiumchlorid fast vollständig gelöst ist. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 Minuten unter Rückfluß auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt,

abkühlen gelassen und mit Eis-Wasser-Salzsäure 1 : 1 zersetzt. Es scheidet sich das Hydrochlorid des 1,1-Diphenyl-2-(N-phenyl-isopropylamino)-äthans als dickes, fast farbloses Öl ab. Dieses Öl wird dekantiert, erneut mit Wasser durchgerührt und schließlich unter Kühlung mit 20%iger Natronlauge behandelt, wobei sich die freie Base abscheidet, die mit Äther ausgeschüttelt wird. Die Ätherlösung wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und der Äther dann abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird mit einer alkoholischen Lösung von Maleinsäure behandelt, wobei das Maleinat kristallin aussfällt; dieses wird aus Alkohol und Äther umkristallisiert. Schmp.: 168 bis 170°C; Ausbeute: 88%, berechnet auf eingesetztes Styroxyd.

### Beispiel 6

14 g 1-Phenyl-1-hydroxy-2-amino-äthan werden mit 13,5 g Phenyl-aceton in 40 ml Methanol gelöst. Es werden 4 ml Wasser und portionsweise 1,5 g Natriumborhydrid zugefügt. Nachdem das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hat, werden Methanol und Wasser im Vakuum vollständig abgedampft. Der Rückstand stellt ein Öl dar, welches in 40 ml Toluol aufgenommen wird und mit 20 g wasserfreiem Aluminiumchlorid, und wie im Beispiel 5 beschrieben, behandelt wird. Es resultiert 1-Phenyl-1-p-methylphenyl-2-(phenylisopropyl-amino)-äthan als farbloses, schwer bewegliches Öl, welches mit Maleinsäure in das Maleinat vom Schmp.: 166 bis 168°C übergeführt wird. Nach Umkristallisieren aus Methanol und Äther werden 35 g reines Maleinat erhalten.

### Beispiel 7

11,5 ml  $\beta$ -Piperidino-propiophenon, dargestellt nach der Mannich-Reaktion aus Acetophenon, Paraformaldehyd und Piperidino-hydrochlorid, werden in 30 ml Methanol und 4 ml Wasser gelöst. Unter Rühren werden innerhalb von 15 bis 20 Minuten 1,1 g Natriumborhydrid portionsweise zugefügt. Gegen Ende der Zugabe tritt Erwärmung auf 40 bis 50°C ein. Man läßt das Reaktionsgemisch noch 2 bis 3 Stunden stehen und gießt es dann in die 3- bis 5fache Menge Wasser ein. Es scheidet sich ein dickes Öl ab, welches nach Reiben mit einem Glasstab kristallin erstarrt. Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Alkohol und Wasser umkristallisiert erhält man 9 g 1-Phenyl-1-hydroxy-3-N-piperidino-propan vom Schmp.: 54 bis 56°C.

7 g dieser freien Base werden portionsweise in eine Lösung von 6 ml Thionylchlorid in 10 ml Benzol eingetragen. Es tritt unter Erwärmung sofort Reaktion ein, alles geht in Lösung. Nach 4 Stunden Stehen wird mit Äther verdünnt. Man erhält 8 g 1-Phenyl-1-chlor-3-N-piperidino-propan-hydrochlorid als farblose Kristalle vom Schmp.: 156 bis 158°C.

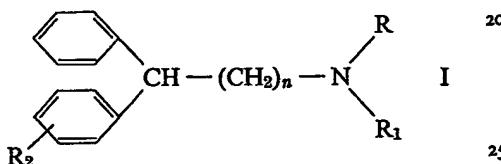
5 g dieser Verbindung oder 5 g 1-Phenyl-1-hydroxy-3-N-piperidinopropan werden in etwa 20 ml thiophenfreiem Benzol suspendiert, dazu werden 3 bis 5 g wasserfreies Aluminiumchlorid eingetragen. Der Verlauf der Reaktion ist wie im Beispiel 1. Man erhält in 85%iger Ausbeute das Hydrochlorid von 1,1 - Diphenyl - 3 - N - piperidino - propan vom Schmp.: 208 bis 210°C.

In analoger Weise werden in durchschnittlich 85%igen Ausbeuten erhalten:

1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-propan-hydrochlorid, Schmp.: 166 bis 168°C. 5  
 1,1-Diphenyl-3-diäthylamino-propan-hydrochlorid, Schmp.: 142 bis 144°C.  
 1,1-Diphenyl-3-morpholino-propan-hydrochlorid, Schmp.: 202 bis 204°C.  
 1,1-Diphenyl-3-pyrrolidino-propan-phosphat, 10 Schmp.: 159 bis 161°C.  
 1-Phenyl-1-(4'-methyl-phenyl)-3-dimethylamino-propan-hydrochlorid, Schmp.: 162 bis 164°C.

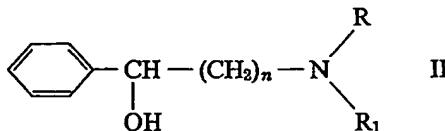
Patentanspruch: 15

Verfahren zur Herstellung von Diphenylalkylaminen der allgemeinen Formel I



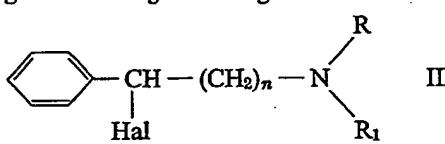
in der R Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder einen gegebenenfalls verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der durch gegebenenfalls inert substituierte Alkyl- oder Arylreste substituiert sein kann, wobei R und R<sub>1</sub> auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom Glieder eines heterocyclischen Ringes sein können, R<sub>2</sub> Wasserstoff, Halogen, Alkyl- oder Alkoxy-gruppen bedeuten und n für die Zahl 1 oder 2 steht, dadurch gekennzeichnet, daß man

1-Phenyl-1-hydroxy-alkylamine der allgemeinen Formel II



in der R, R<sub>1</sub> und n die oben angegebene Bedeutung besitzen, entweder

a) zunächst mit Halogenierungsmitteln behandelt und anschließend die erhaltenen Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III



in der Hal ein Halogenatom bedeutet, mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff der Formel R<sub>2</sub>H in Gegenwart von Lewis-Säuren umgesetzt oder

b) unmittelbar mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff R<sub>2</sub>H in Gegenwart einer Lewis-Säure umgesetzt.

In Betracht gezogene Druckschriften:  
 Deutsche Patentschriften Nr. 925 468, 1 100 031,

30 1 111 642;  
 deutsche Auslegeschrift Nr. 1 056 618:  
 Bull. Soc. chim. France, 33, S. 337 (1880);  
 J. Amer. chem. Soc., 59, S. 470 und 471 (1937);  
 61, S. 1522 (1939); 62, S. 1623 und 1624 (1940);  
 Ber. dtsch. chem. Ges. 72, S. 1421 bis 1423 (1939);  
 74, S. 1438 (1941);  
 Liebigs Ann. Chem., 603, S. 197 (1957).

**Translation of Patent Application Published for Opposition**

**1216318**

**METHOD FOR PREPARING DIPHENYLALKYLAMINES**

The subject matter of the present invention is a method for preparing diphenylalkylamines of the general formula I,

**see original**

**I**

in which R means hydrogen or an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms,  $R_1$  means hydrogen or possibly a branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, which may be substituted by possibly inertly substituted alkyl groups or aryl groups, R and  $R_1$  also being able to be members of a heterocyclic ring in common with the nitrogen atom,  $R_2$  means hydrogen, a halogen, an alkyl group or an alkoxy group, and n stands for the number 1 or 2, which is characterized in that 1-phenyl-1-hydroxy-alkylamine of the general formula II

**see original**

**II**

in which R,  $R_1$  and n have the meaning given above, is either

a) first treated with halogenating means and subsequently the halogen compounds obtained, of the general formula

**see original**

**III**

in which Hal means a halogen atom, are reacted with an aromatic hydrocarbon of the formula  $R_2H$  in the presence of Lewis acids, or

b) is reacted directly with an aromatic hydrocarbon  $R_2H$  in the presence of a Lewis acid.

It is known that one may prepare diphenylmethane by reacting either benzyl chloride or benzyl alcohol with benzene in the presence of Lewis acids (cf. "Bulletin de la société Chimique de Paris", vol. 33 (1880), p. 337; "Journal of the American Chemical Society", vol. 59 (1937), p. 470 and 471, vol. 61 (1939), p. 1522, left column, next to last paragraph, vol. 62 (1940), p. 1623 and 1624, and "Reports of the German Chemical Society", vol. 72, 1939, p. 1521, last paragraph to p. 1423, par. 1 and p. 1424, par. 4a).

According to the method according to the present invention, however, basically substituted benzyl compounds are reacted with aromatic compounds in the presence of Lewis acids, that is, secondary alcohols or chlorides are reacted, whereas, according to the places in the literature mentioned, primary alcohols or chlorides are used as the starting material. However, the Friedel-Crafts reaction does not run uniformly, even in the case of primary alcohols and chlorides, as may be seen in Fieser, "Textbook of Organic Chemistry", 4<sup>th</sup> edition, 1916, p. 634 and 637. The fact that the Friedel-Crafts reaction runs considerably less clearly for secondary alcohols may be inferred, for example, from Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft (Reports of the German Chemical Society), vol. 72, p. 1415, lines 1 through 7 from the bottom, under 4.).

In the presence of an amino group in the  $\beta$  or the  $\alpha$  position, one might expect, in the Friedel-Crafts reaction, the formation of a cyclic ammonium salt (cf., for example, ref., vol. 72, 1960, p. 960), which by polymerization or molecular rearrangement would lead to disturbing side reactions. Furthermore, in the method according to the present invention, one might expect the hydramine decomposition of the arylalkanolamines used as the

starting materials (cf., for example, Archiv der Pharmazie (Archive of Pharmacy), vol. 289 [1956], p. 470).

By contrast, however, the method according to the present invention surprisingly runs completely uniformly **[homogeneously]**, and therefore leads to the desired method products at excellent yields.

Some of the method products are known, for example, from German patent documents 1 111 642 or 1 100 031.

Syntheses of these compounds, up to this point in time, have generally started from types of compounds in which the diphenylmethane group is preformed. Thus, for example, according to German Patent 1 111 642, 1,1-diphenylpropylamine-(3) is condensed with phenylacetone under reducing conditions, or 1,1-diphenylpropionaldehyde-(3) is reacted with primary amines, e.g. phenylisopropylamine under reducing conditions. The preparation of 1,1-diphenylpropylamine-(3), however, requires several reaction steps (cf., for instance, J. Am. Chem. Soc., 33 [1905], p.338, and 69 [1947], p. 358), where reaction with arylmagnesium halogenides in water-free solvents is required. These reactions have certain disadvantages, because of the required absolute absence of water of the reagents, and because of having to work with water-free ether.

According to the method according to the present invention, these disadvantages are avoided, since one is now able to prepare the method products starting from 1-phenyl-1-hydroxyalkylamines, in which only subsequently the second, possibly inertly substituted phenyl group is introduced, using a surprisingly smoothly running Friedel-Crafts reaction.

According to the method according to the present invention, using halogenizing agents, one is able to convert 1-phenyl-1-hydroxyalkylamine to 1-phenyl-1-halogen-alkylamine of the general formula III, for which thionyl chloride is used with especial advantage. As 1-phenyl-1-hydroxy-alkylamine-(3), one may use, for example, 1-phenyl-1-hydroxy-propylamine-(3), 1-phenyl-1-hydroxy-ethylamine-(2), 1-phenyl-1-hydroxypropyl-[N-isopropyl-(3)]-amine or 1-phenyl-1-hydroxy-2-(N)-morpholinoethane. In the conversion of thionyl chloride or corresponding chlorides, halogen compounds of the general formula III are generally obtained as well crystallized hydrochlorides.

These compounds are submitted to the Friedel-Crafts reaction with aromatic hydrocarbons of the general formula  $R_2H$ . As the aromatic hydrocarbons one may use, for example, benzene, toluene or chlorobenzene. As the Friedel-Crafts catalysts, preferably aluminum chloride is used, but also other metal halogenides, such as boron trifluoride or gallium chloride may be used.

However, the preparation and the isolation of the 1-phenyl-1-halogenalkylamines of the general formula II is not absolutely necessary. According to the method according to the present invention, the 1-phenyl-1-hydroxy-alkylamines of the general formula I may be converted directly, using a Lewis acid, especially anhydrous aluminum chloride, using an aromatic hydrocarbon of the general formula  $R_2H$ , in which the method products are obtained in a yield of 80 to 95%.

The method products represent valuable heart and circulation preparations, and some have spasmolytic and analgesic effects. The method products may also be used as intermediate products for preparing pharmaceuticals.

#### EXAMPLE 1

15.1 g 1-phenyl-1-hydroxy-propylamine are boiled with 14.5 g phenylacetone in 50 ml absolute benzene for 30 minutes, and then the benzene is distilled off on a water bath. The oily residue is taken up in 30 ml methanol and 5 ml water. To this solution is added 1.5 g sodium hydroborate, in portions. During the course of this, the reaction mixture heats up finally to 40 to 50°C. After the addition of the sodium hydroborate, the mixture is heated for 30 minutes more on the water bath, and then the methanol and water are distilled off. The oily residue is taken up in ether and laced with alcoholic hydrochloric acid until it turns cloudy. The hydrochloride of 1-phenyl-1-hydroxy-3-(N-phenylisopropylamino)-propane crystallizes out. m.p.: 144 to 146°C; yield: approximately 25 g.

These 25 g are introduced in portions to a solution of 40 ml of thionyl chloride in 80 ml of benzene. A strong hydrochloric acid development and sulfur dioxide development set in, and, after a short while, the hydrochloride of the chlorination product comes out of solution in crystalline form, is filtered off under suction and reashed with a little ether. The yield is 30 g of 1-phenyl-1-chloro-3-(N-phenylisopropylamine)-propane hydrochloride, having an m.p. of 138 to 148°C. 10 g of this hydrochloride are suspended in ca. 30 to 40 ml benzene. Then, 8 g anhydrous powdered aluminum chloride are added in portions. During the formation of hydrochloric acid, the reaction product turns to a very dark shade, and the temperature rises to 40 to 50°C. One should regulate the addition of the aluminum chloride so that the temperature does not rise above 50°C, and the mixture is finally still heated for 30 minutes on the water bath, under reflux. After cooling, the reaction product is poured into a

mixture of 20 ml water and 60 to 100 g of ice. After a few hours of standing in the cold or at room temperature, the hydrochloride of 1,1-diphenyl-3-(N-phenylisopropylamino)-propane comes down in almost colorless crystals. Crude yield: 14 g; m.p.: 186 to 188°C, from methanol m.p. 190 to 192°C; pure yield: 12.5 g.

#### EXAMPLE 2

15 g 1-phenyl-1-hydroxy-propylamine-(3) are placed in portions into a mixture of 16 ml thionyl chloride and 30 ml benzene. The mixture heats up and strong development of hydrochloric acid and sulfur dioxide takes place. At the end of the addition, heating is continued for 10 to 20 minutes on a water bath under reflux, the mixture is allowed to stand for a few hours, whereupon the contents of the flask solidify to crystals. The crystals are completely separated by the addition of ether, are filtered and dried. m.p. 110 to 112°C; yield: 10 g 1-phenyl-1-chloro-propylamine-(3)-hydrochloride. 10 g of the hydrochloride are suspended in 30 to 40 ml of absolute benzene, and 12 g anhydrous and powdered aluminum chloride are added in portions, as in Example 1. After heating for 30 minutes on a water bath, the material is decomposed in a mixture of hydrochloric acid, water and ice. The hydrochloride of 1,1-diphenyl-propylamine-(3) immediately crystallizes out. m.p.: 204 to 206°C; yield: 13 g. A pure yield of 12 g is obtained by recrystallizing from alcohol.

#### EXAMPLE 3

10 g 1-phenyl-1-hydroxy-2-(N-morpholino)-ethane are dissolved in 25 to 30 ml of benzene. Into this solution, 15 g anhydrous aluminum chloride are placed in portions, whereupon intense heating takes place. The addition of aluminum chloride is

regulated in such a way that the benzene does not come to a boil. After the addition of aluminum chloride, the mixture is heated to a boil for 30 minutes on a water bath, is allowed to cool, and then the reaction mixture, which is made up of two layers, a heavy oil layer and a lighter benzene layer, is poured into a mixture of ice water and concentrated hydrochloric acid. Cloudiness appears, and after a few minutes the whole mixture solidifies to a pearly crystal paste. The crystals are filtered off under suction and washed with a little ice-cold water. The yield is 15 g of the hydrochloride of 1,1-diphenyl-2-(N-morpholino)-ethane. Recrystallization is performed by dissolving in hot isopropyl alcohol and the addition of ether. m.p.: 211 to 213°C; pure yield: 13 g.

#### EXAMPLE 4

5 g 1-phenyl-1-hydroxy-2-(N-benzylamino)-ethane are dissolved in 15 to 20 ml toluene. Into this solution, 6 to 8 g anhydrous and powdered aluminum chloride are placed. The addition of aluminum chloride is regulated in such a way that the toluene does not come to a boil. Finally, heating is carried on to boiling for 30 minutes on a water bath, the mixture is cooled and decomposed using a mixture of ice water and concentrated hydrochloric acid. After a few hours of standing, the hydrochloride of the 1-phenyl-1-(p-methylphenyl)-2-(N-benzylamino)-ethane has separated out almost completely. Crude m.p.: 192 to 194°C. From isopropyl alcohol and ether, one obtains colorless needles of m.p.: 203 to 205°C; pure yield: 92%.

#### EXAMPLE 5

12 g styrene oxide are mixed with 13.5 g D-phenylisopropylamine and heated for several hours to 100 to 120°C. One obtains 1-

phenyl-1-hydroxy-2-(N-phenylisopropylamino)-ethane as a viscous, almost colorless oil. To this benzene solution, 20 g anhydrous aluminum chloride are added in portions in such a way that the benzene does not come to a boil. A weakly yellow colored reaction mixture is created, in which the aluminum chloride has been almost completely dissolved. The reaction mixture is heated to boiling for thirty minutes on a water bath under reflux, is cooled, and decomposed using 1:1 ice water and hydrochloric acid. The hydrochloride of 1,1-diphenyl-2-(N-phenyl-isopropylamino)-ethane separates as a thick, almost colorless oil. This oil is decanted, once again stirred with water, and finally treated under cooling with 20% sodium hydroxide solution, whereupon the free base separates out, which is extracted with ether. The ether solution is dried using anhydrous sodium sulfate, and the ether is then distilled off. The residual oil is treated with an alcoholic solution of maleic acid, whereupon the maleate [**maleinate**] falls out in crystals; this is recrystallized from alcohol and ether. m.p.: 168 to 170°C; yield: 88%, calculated in relationship to the styrene oxide used.

#### EXAMPLE 6

14 g 1-phenyl-1-hydroxy-2-amino-ethane and 13.5 g phenylacetone are dissolved in 40 ml methanol. 4 ml water and, in portions, 1.5 g sodium boron hydride are added. After the reaction mixture has stood for 1 hour at room temperature, the methanol and the water are completely evaporated under a vacuum. The residue is an oil that is taken up in 40 ml toluene and treated with 20 g anhydrous aluminum chloride, as described in Example 5. The result is 1-phenyl-1-p-methylphenyl-2-(phenylisopropyl-amino)-ethane, as a colorless, viscous oil, which is converted, using

maleic acid, to the maleate, having m.p.: 166 to 168<sup>0</sup>C. After recrystallization from methanol and ether, 35 g pure maleate are obtained.

#### EXAMPLE 7

11.5 ml  $\beta$ -piperidino-propiophenone, prepared according to the Mannich reaction from acetophenone, paraformaldehyde and piperidino hydrochloride, are dissolved in 30 ml methanol and 4 ml water. While stirring, within 15 to 20 minutes, 1.1 g sodium boron hydride are added in portions. Towards the end of the addition, the mixture heats up to 40 to 50<sup>0</sup>C. The reaction mixture is allowed to stand for 2 to 3 hours, and is then poured into a 3-fold to 5-fold quantity of water. A thick oil separates out, which, after being triturated, using a glass rod, solidifies to crystals. It is filtered and washed with water. When recrystallized from alcohol and water, one obtains 9 g 1-phenyl-1-hydroxy-3-N-piperidino-propane, having m.p.: 54 to 56<sup>0</sup>C.

7 g of this free base are added in portions to a solution of 6 ml thionyl chloride in 10 ml benzene. There is an immediate reaction with heat, and solution is complete. After 4 hours of standing, the solution is diluted with ether. 8 g of 1-phenyl-1-chloro-3N-piperidino-propane hydrochloride are obtained as colorless crystals, m.p.: 156 to 158<sup>0</sup>C.

5 g of this compound or 5 g 1-phenyl-1-hydroxy-3-N-piperidinopropane are suspended in about 20 ml thiophene-free benzene, and 3 to 5 g anhydrous aluminum chloride are added to this. The course of the reaction is the same as in Example 1. One obtains an 85% yield of the hydrochloride of 1,1-diphenyl-3-N-piperidino-propane, m.p.: 208 to 210<sup>0</sup>C.

In an analogous fashion, one may obtain the following, at yields averaging 85%:

1,1-diphenyl-3-dimethylamino-propane hydrochloride,  
m.p.: 166 to 168°C

1,1-diphenyl-3-diethylamino-propane hydrochloride,  
m.p.: 142 to 144°C

1,1-diphenyl-3-morpholino-propane hydrochloride,  
m.p.: 202 to 204°C

1,1-diphenyl-3-pyrrolidino-propane phosphate,  
m.p.: 159 to 161°C

1,1-phenyl-1-(4'-methyl-phenyl)-3-dimethylamino-propane-  
hydrochloride, m.p.: 162 to 164°C

What is claimed is:

1. A method for preparing diphenylalkylamines of the general formula I

**see original**

I

in which R means hydrogen or an alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, R<sub>1</sub> means hydrogen or possibly a branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, which may be substituted by possibly inertly substituted alkyl groups or aryl groups, R and R<sub>1</sub> also being able to be members of a heterocyclic ring in common with the nitrogen atom, R<sub>2</sub> means hydrogen, a halogen, an alkyl group or an alkoxy group, and n stands for the number 1 or 2, wherein 1-phenyl-1-hydroxy-alkylamine of the general formula II

**see original**

II

in which R, R<sub>1</sub> and n have the meaning given above, is either

a) first treated with halogenating means and subsequently the halogen compounds obtained, of the general formula

**see original**

III

in which Hal means a halogen atom, are reacted with an aromatic hydrocarbon of the formula R<sub>2</sub>H in the presence of Lewis acids, or

b) is reacted directly with an aromatic hydrocarbon R<sub>2</sub>H in the presence of a Lewis acid.

---

Patents referred to:

**see original.**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**